

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost-ratiopharm 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

- Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml
- Phosphate 6.43 mg/ml (Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O 4,60 mg/ml, Dinatriummonohydrogenphosphat 4,74 mg/ml (siehe Abschnitt 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung besteht aus einer nahezu klaren, farblosen Flüssigkeit.

pH 6,4-7,0

Osmolalität 240-290 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Erwachsenen (einschließlich älterer Menschen).

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Therapie ist ein Tropfen einmal täglich in das/die betroffene(n) Auge(n). Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn *Latanoprost-ratiopharm* am Abend angewendet wird.

Latanoprost-ratiopharm soll nicht öfter als einmal täglich angewendet werden, da gezeigt wurde, dass eine häufigere Anwendung zu einer geringeren Senkung des Augeninnendrucks führt.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Latanoprost-ratiopharm Augentropfen können bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe unter einem 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird wie bei allen Augentropfen empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für eine Minute lang zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation eines Tropfens erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen werden und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Wenn mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet wird, sollten die Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine einseitige Behandlung kann zu einer bleibenden Heterochromie führen.

Diese Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d. h. mit blau-brauner, grau-brauner, gelb-brauner oder grün-brauner Iris beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte diese Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Iripigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurden nicht ausgewertet. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Iripigmentierung (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird häufig klinisch nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit gelb-brauner Iris beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurden keine und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen nur selten Veränderungen beobachtet.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie, in der Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge bei Patienten mit pädiatrischem Glaukom untersucht wurden, wurden eine Verdunkelung der Irisfarbe und eine lokale Pigmentierung der Iris bei Patienten, die Latanoprost ausgesetzt waren, in etwas stärkerem Maße beobachtet als bei der nichtexponierten Gruppe (siehe Abschnitt 5.1).

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melanin-Gehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht, die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme an braunem Iripigment beobachtet. Bisher war dies in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Weder Nävi noch Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung beeinflusst. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigment-Akkumulation im Trabekelwerk oder an anderen Stellen in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung zeigte bisher keine negativen klinischen Folgen der vermehrten Iripigmentierung und die Behandlung mit Latanoprost kann auch bei Auftreten einer Iripigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden und die Behandlung mit Latanoprost gegebenenfalls abgesetzt werden, wenn die klinische Situation dies erfordert.

Bei chronischem Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom oder bei entzündlichen Prozessen am Auge liegen keine Erfahrungen vor.

Latanoprost hat keine oder nur eine geringe Wirkung auf die Pupille, allerdings gibt es keine Erfahrungen bei akuten Anfällen eines Engwinkelglaukoms. Latanoprost sollte daher bei diesen Erkrankungen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zum perioperativen Einsatz von Latanoprost in der Kataraktchirurgie liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Latanoprost ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga steht.

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Über Makulaödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammer-Linse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenthrombosen). Bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems sollte Latanoprost mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis kann Latanoprost mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Asthma liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Verstärkung von bestehendem Asthma und/oder Atemnot berichtet. Daher sollten Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft beobachtet. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die periorbitale Entfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel war.

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Benzalkoniumchlorid

Latanoprost-ratiopharm enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Arzneimitteln verwendet wird. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung dieses Arzneimittels zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Latanoprost sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe unter einem 1 Jahr liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

Für Kinder im Alter von 0 bis < 3 Jahren, die überwiegend an PCG (primär kongenitalem Glaukom) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Daten zur Wechselwirkung mit anderen Mitteln liegen nicht vor.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels stellen eine potentielle Gefahr für den Verlauf der Schwangerschaft, das ungeborene Kind oder das Neugeborene dar. Aus diesem Grund soll Latanoprost nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher soll Latanoprost nicht von stillenden Frauen angewendet werden oder es sollte abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien zeigte sich, dass Latanoprost keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere hat (siehe Abschnitt 5.3).

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Latanoprost-ratiopharm hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie auch bei anderen Augenarzneimitteln kann die Instillation der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis diese Störungen abgeklungen sind, sollten sich Patienten nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen betrifft die Augen. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen von vorübergehender Dauer und treten während der Applikation auf.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Keratitis herpetica* [§]	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen*, Benommenheit*		
Augenerkrankungen	Hyperpigmentierung der Iris, leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie, Augenreizung (brennendes, sandiges, juckendes, stechendes Gefühl und Fremdkörpergefühl), Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare des Augenlids (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl von Wimpern)	meist symptomfreie punktförmige Keratitis, Blepharitis, Schmerzgefühl im Auge, Photophobie, Konjunktivitis*	Augenlidödem, trockenes Auge, Keratitis*, verschwommenes Sehen, Makulaödem, einschl. zystoides Makulaödem*, Uveitis*	Iritis*, Hornhautödem*, Hornhauterosion, periorbitales Ödem, Trichiasis*, Distichiasis, Iriszyste* [§] , lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid, Dunkelfärbung der Lidhaut, Pseudopemphigoid der Bindehaut* [§]	Periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulkus führten
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Palpitationen*		Instabile Angina pectoris
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma*, Atemnot*	Verstärkung von bestehendem Asthma	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgie*, Arthralgie*		

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen*		
--	--	--	-----------------	--	--

* Nebenwirkung nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der Nebenwirkungs-Frequenz gemäß „Dreierregel“

Phosphate

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

d. Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. In den einzelnen pädiatrischen Untergruppen waren die Kurzzeit-Sicherheitsprofile ebenfalls vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie mit 115 Patienten stimmte das Sicherheitsprofil mit dem in früheren pädiatrischen Studien berichteten überein und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Abgesehen von einer Augenreizung und konjunktivalen Hyperämie sind nach Überdosierung von Latanoprost keine weiteren Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Behandlung

Sollte Latanoprost unbeabsichtigterweise verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein:

Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bewirkte bei gesunden Probanden keine Symptome. Eine Dosis von 5,5-10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Anwendung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet.

Dagegen verursachte das 7-Fache der empfohlenen Dosis von Latanoprost topisch an den Augen angewendet keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma.

Eine Überdosierung von Latanoprost sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Glaukommittel und Miotika, Prostaglandin- Analoga, ATC-Code: S01EE01

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogum, ist ein selektiver prostanoider-FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3-4 Stunden nach der Anwendung und erreicht die maximale Wirkung nach 8-12 Stunden. Die Verminderung des Augeninnendrucks hält mindestens 24 Stunden an.

Studien an Tieren und Menschen zeigen, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss ist, auch wenn beim Menschen eine gewisse Abflusserleichterung (Abnahme des Abflusswiderstands) beschrieben wurde.

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Pivotal Studien zeigten, dass Latanoprost als Monotherapie wirksam ist. Zusätzlich wurden klinische Studien zu Kombinationstherapien durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeit-Studien (1 oder 2 Wochen) deuten darauf hin, dass die Wirkung bei Kombination von Latanoprost mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv ist.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden.

In Studien mit Affen hatte Latanoprost in klinischen Dosierungen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Jedoch kann bei topischer Anwendung eine leichte bis mäßige Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten.

Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Netzhaut hatte.

Während einer Kurzzeit-Therapie verursachte Latanoprost bei menschlichen Augen keinen Fluoreszeinaustritt in den hinteren Bereich von pseudophaken Augen.

In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder das respiratorische System beobachtet.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten ≤ 18 Jahre wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden klinischen Studie mit Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 50 $\mu\text{g/ml}$ oder zweimal täglich 0,5 % Timolol (bzw. optional 0,25 % bei Kindern unter 3 Jahren). Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks war in der Latanoprost- und der Timolol-Gruppe ähnlich. In allen untersuchten Altersgruppen (0 bis < 3 Jahre, 3 bis < 12 Jahre und 12 bis 18 Jahre) war die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe ähnlich der in der Timolol-Gruppe. Die Wirksamkeitsdaten in der Altersgruppe von 0 bis < 3 Jahren basieren auf nur 13 Latanoprost-Patienten, und bei den 4 Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Altersgruppe von 0 bis < 1 Jahr repräsentierten, war keine bedeutsame Wirksamkeit zu verzeichnen. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 36 Wochen liegen keine Daten vor.

In der Untergruppe mit primär kongenitalem/kindlichem Glaukom (PCG) war die Senkung des Augeninnendrucks in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Non-PCG-Untergruppe (z. B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Untergruppe mit primär kongenitalem/kindlichem Glaukom.

Die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zeigten sich nach der ersten Behandlungswoche und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an (siehe Tabelle).

Tabelle: Senkung des Augeninnendrucks (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose

	Latanoprost n=53		Timolol n=54	
	Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12* (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PCG n=28	Kein PCG n=25	PCG n=26	Kein PCG n=28
Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12* (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SE = Standardfehler

* = Adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA)

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Zwei nicht-interventionelle (NI) Langzeitstudien zur Unbedenklichkeit nach Zulassungserteilung (PASS) wurden durchgeführt, um die Inzidenzrate von Hyperpigmentierungsveränderungen des Auges über einen Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 10 Jahren zu beschreiben. Dazu wurden Daten aus dem 3-Jahres-Zeitraum der Studie und der erweiterten 7-Jahres-Nachbeobachtungsstudie bei pädiatrischen Patienten mit Glaukom oder erhöhtem IOD kombiniert. Insgesamt 115 Patienten wurden aus der Hauptstudie übernommen und waren Teil des Full Analysis Set (FAS). Die für die Studie in Frage kommenden Patienten (< 18 Jahre) wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 76 Patienten in der Latanoprost-Gruppe (kontinuierliche Behandlung mit Latanoprost über ≥ 1 Monat), 1 Patient in der Gruppe der Prostaglandin-Analoga (PGA) ohne Latanoprost (kontinuierliche Behandlung mit PGA ohne Latanoprost über ≥ 1 Monat) und 38 Patienten in der Gruppe ohne PGA (keine kontinuierliche Behandlung mit einem PGA über ≥ 1 Monat). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten in beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurden, wobei die Häufigkeit in der Latanoprost-exponierten Gruppe höher war als in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Die Raten der Wimpernhyperpigmentierung betragen 4,5 % gegenüber 0 % und die Raten der Irishyperpigmentierung 6,0 % gegenüber 3,0 % in der Latanoprost-exponierten Gruppe bzw. in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Die Inzidenzraten (pro 100 Patientenjahre) von Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge waren niedrig und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Wimpernverlängerung 2,53 gegenüber 3,35, Irishyperpigmentierung 0,92 gegenüber 0,42 und Wimpernhyperpigmentierung 0,69 gegenüber keiner.

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung festgestellt. Die Mehrzahl der gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) gehörte zur Systemorganklasse der Augenerkrankungen, die meist leicht waren und in der Latanoprost-exponierten Gruppe häufiger gemeldet wurden als in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Sicherheitsprobleme oder neue Sicherheitsprobleme/ unterschiedliche Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen (UEs) im Vergleich zum bestehenden Sicherheitsprofil festgestellt. Insgesamt sind die in dieser Studie beobachteten Raten von Sicherheitsendpunkten vergleichbar mit den in früheren pädiatrischen Studien berichteten UE-Raten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Latanoprost (MG 432,58) ist ein Isopropylester-Prodrug, das selbst inaktiv ist. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

Das Prodrug wird gut durch die Kornea aufgenommen, wobei sämtlicher ins Kammerwasser gelangende Wirkstoff während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert wird.

Verteilung

Studien am Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Applikation erreicht wird. Nach topischer Applikation im Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen des Wirkstoffes erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Biotransformation und Elimination

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim Menschen 17 Minuten. Die Hauptmetaboliten, der 1,2-Dinor- und der 1,2,3,4-Tetranor-Metabolit, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche:

Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (von 0 bis <18 Jahre) mit erhöhtem Augeninnendruck und Glaukom wurde eine open-label-Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens zwei Wochen mit einem Tropfen Latanoprost 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ täglich in jedes Auge behandelt. Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3- bis < 12-jährigen Kindern um etwa das 2-fache höher und bei den Kindern < 3 Jahren etwa 6-mal so hoch.

Der breite Sicherheitsbereich für systemische Nebenwirkungen blieb jedoch erhalten (siehe Abschnitt 4.9). In allen Altersgruppen betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels 5 Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (< 20 Minuten), ähnlich bei den pädiatrischen und den erwachsenen Patienten, und führte bei Steady-State-Bedingungen zu keiner Kumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1000. Hohe Latanoprost-Dosen, die etwa dem 100-fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht, eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Am Auge wurden in Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (die klinische Dosis beträgt etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Allerdings induzierte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris.

Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderung der Irisfarbe kann irreversibel sein.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag eine Erweiterung der Lidspalte verursacht. Dieser Effekt ist reversibel und trat bei Dosen oberhalb des klinischen Dosisniveaus auf. Er wurde bei Menschen nicht beobachtet.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien, Genmutationstests im Mauslymphoma- und Maus-Mikronukleustest. *In vitro* wurden an menschlichen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlich auftretenden Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Zusätzliche Mutagenitätsstudien an Ratten (unprogrammierte DNS-Synthese *in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ und weisen darauf hin, dass Latanoprost keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten verliefen negativ.

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag, intravenös verabreicht. Allerdings induzierte Latanoprost bei Kaninchen in Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag oder darüber embryonale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-fache der klinischen Dosis) bewirkte eine erkennbare embryofötale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriummonohydrogenphosphat
Natriumchlorid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass es bei Mischung von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost zu einer Präzipitation kommt. Bei Anwendung derartiger Arzneimittel sollten die Augentropfen in einem Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach Anbruch der Flasche: Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche sollte 4 Wochen nach dem Anbruch entsorgt werden, auch wenn der Inhalt nicht komplett aufgebraucht wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flaschen mit HDPE-Schraubverschluss.

Jede Flasche enthält 2,5 ml Augentropfen, Lösung entsprechend etwa 80 Tropfen der Lösung.

Packungsgrößen: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Latanoprost-ratiopharm[®] 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

ratiopharm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202615.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Februar 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig